

(Aus der medizinischen Universitätsklinik Zürich)

[Direktor: Prof. Dr. W. Löffler]

(Arbeit unter Leitung von P. D. Dr. R. Hegglin.)

Statistische Untersuchungen über den Einfluß des Rauchens auf die Angina pectoris

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Georg Keiser

von Zug

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. W. Löffler und P. D. Dr. R. Hegglin
Zürich 1954



VERLAG VON S. KARGER IN BASEL



Sonderdruck aus *Cardiologia* Vol. 24, No. 5, 1954

Über den Einfluß des Rauchens auf die Angina pectoris herrschen noch immer stark divergierende Ansichten. Klinisch hat jeder erfahrene Arzt am Einzelfall den Eindruck, daß ein direkter kausaler Zusammenhang besteht, denn in der Vorgeschichte von Angina pectoris und Herzinfarkt vermißt man, jedenfalls bei jüngern Patienten, selten einen gewissen Nikotinabusus. Statistische Untersuchungen haben aber bisher diesen Eindruck nicht ohne weiteres bestätigen können. Die Autoren, die sich mit dieser Frage auseinandergesetzt haben, spalten sich in zwei Gruppen:

Die *erste Gruppe* umfaßt alle Autoren, welche die Frage entschieden bejahen und einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Rauchen und Coronarsklerose annehmen. Sie vertreten diese Ansicht auf Grund von Tierexperimenten, teilweise stützen sie sich auf klinisches und pathologisches Erfahrungsgut. Sie sind der Meinung, daß durch die beim Rauchen immer wieder stattfindende Vasokonstriktion der Kranzgefäße sich allmählich degenerative und reparative Veränderungen der Gefäßwand, insbesondere der Intima einstellen. (Hueper [1] konnte nach Verabfolgung von Nikotin bei Hunden Degenerationserscheinungen in den Gefäßwänden feststellen.) Zu dieser Gruppe gehören bedeutende Autoren, besonders aus dem deutschen Sprachgebiet: Pawinski (2), Denecke (3), Strauß (4), Lickint (5), Buinewitsch (6), Weicker und Aßmann (7), Pearl (8).

Die *zweite Gruppe* rekrutiert sich aus Autoren, die wegen der unterschiedlichen statistischen Resultate und Tierexperimente, die auch keine einheitlichen Ergebnisse liefern sollen, daran zweifeln, daß Rauchen zur Angina pectoris und zum Herzinfarkt führen kann. Sie bestreiten zwar nicht jeglichen Zusammenhang zwischen Rauchen und Coronarsklerose. Teilweise geben sie zu, daß Rauchen *einen* Faktor in der Entstehung der Coronarsklerose darstellen kann. Einige gehen auf das Problem Rauchen—Coronarsklerose gar nicht ein oder geben zu, daß es keineswegs gelöst sei. Zu dieser Gruppe gehören: Gallavardin (9), Romberg (10), Moschowitz (11), Edens (12), Salzberger (13), Schmidt (14), Thienes und Butt (15), Dietrich (16), English (17), Laubry und Soulié (18), R. L. Levy (19), Bertil v. Ahn (20), Lauda (21), Roth (22), Henderson (23).

Mit Nachdruck wird von einigen Autoren aus beiden Gruppen auf die Rolle

der individuellen Empfindlichkeit hingewiesen und zum Ausdruck gebracht, daß hier das Kernproblem liegt.

Johnson (24) und *White and Sharber* (25) nehmen in der Frage Rauchen—Coronarsklerose eine Sonderstellung ein: *Johnson* (24) findet auf Grund von statistischen Erhebungen, in denen er 60 Coronarsklerosefälle mit einer Kontrolle von 1000 vergleicht, unter den Kranken 10% mehr Nichtraucher und schließt daraus, daß das Nikotin im wesentlichen lokale Wirkungen besitze, und stellt den Zusammenhang zwischen Rauchen und Coronarsklerose als sehr fragwürdig hin.

White and Sharber (25) haben 750 Fälle von Coronarsklerose mit 750 Kontrollfällen verglichen. Sie stellten 46,1% Nichtraucher bei den Kranken gegenüber 37,2% Nichtrauchern bei den Gesunden fest. Sie haben ihre Fälle in 2 Raucherkategorien unterteilt und konstatiert, daß mit steigendem Tabakkonsum die Zahl der Kranken sinkt.

Die Resultate dieser drei Autoren stimmen mit den unsrigen keineswegs überein, weil in beiden Statistiken Patienten beliebigen Alters untersucht wurden und somit der altersbedingte Faktor der Coronarsklerose nicht ausgeschaltet wurde. *Johnson* hat zudem eine zu kleine Zahl von Kranken untersucht, als daß man daraus Schlüsse ziehen könnte. Die Aufteilung in nur 2 Raucherkategorien von *Sharber* und *White* scheint uns für eine Auswertung in dieser Richtung ungenügend.

English (17) hat eine besonders aufschlußreiche und wertvolle Statistik veröffentlicht. Er hat 1000 Fälle von Coronarsklerose und 1000 Kontrollfälle gleichen Alters miteinander verglichen. Beide Gruppen hat er in 3 Altersklassen von 40—49, 50—59 und 60 und darüber Jahren unterteilt. Aus seiner Statistik geht hervor, daß unter den 40—49jährigen die Zahl der Raucher bei den Kranken größer ist als bei der Kontrolle. Mit sinkendem Alter steigt die Zahl der kranken Raucher. Diese Resultate stimmen mit den unsrigen überein. (Wir werden auf die statistischen Untersuchungen von *English* im Verlauf der weiteren Ausführungen zurückkommen.)

Wir haben dieses Problem noch einmal aufgegriffen, weil es von großer praktisch-prophylaktischer Bedeutung ist. Wir werden besonders auf die folgenden zwei Fragen eingehen:

1. Sind Angina pectoris und Herzinfarkt häufiger bei Rauchern als bei Nichtrauchern?

2. Kann das Rauchen zur Angina pectoris und zum Herzinfarkt führen?

Wir werden die Fragen anhand einer statistischen Untersuchung beantworten. Vorerst möchten wir aber einige Daten über die Zusammensetzung und Pharmakologie des Tabaks, die für unsere Arbeit von Bedeutung sind, festhalten.

Rohtabak enthält 0,5—5%, selten 10% Nikotin (chem. Formel $C_{10}H_{14}N_2$). Die Angaben über den Gehalt der Cigaretten, Cigarren, Stumpen und des Pfeifentabaks an Nikotin sind sehr unterschiedlich. Die folgende Tabelle I stammt aus «Rauschgifte und Genuß-

mittel» von *Knud O. Møller* (26). Sie gibt uns eine Vorstellung über die Variationsbreite des Nikotingehaltes von verschiedenen Tabakwaren.

TABELLE I.

Nikotingehalt verschiedener Tabakwaren (nach Møller).

	Prozent
Havanna-Cigarren	1,09—1,95
Verschiedene andere Cigarren	1,29—3,99
«Nikotinfreie» Cigarren	0,58—1,70
Ägyptische Cigaretten	1,13
Türkische Cigaretten	1,30
Virginia-Cigaretten	1,88—2,55
«Entnikotinierte» Cigaretten	1,10
Shagpfeifentabak	0,65—3,80
Schnupftabak	0,40—1,10
Kautabak	0,20—0,50

Eine Cigarette ist ungefähr 1 g schwer. Nach unserer Tabelle enthält somit eine Virginia-Cigarette 18—25 mg Nikotin, eine «entnikotinierte» Cigarette 11 mg. — Eine Cigarre wiegt 5—6 g. Eine Havanna-Cigarre kann also 55—100 mg Nikotin enthalten. Ein Stumpfen ist 4—5 g schwer. Sein Nikotingehalt entspricht ungefähr dem einer gewöhnlichen Cigarre, also 40—80 mg. — Shagpfeifentabak enthält 1,09—1,95 % Nikotin. Eine 80er Packung enthielte somit 800—1000 mg Nikotin.

Beim Rauchen wird ungefähr ein Drittel des Nikotins verbrannt, ein weiteres Drittel geht in den sog. Seitenstrom, denjenigen Anteil des Rauches, der nicht in den Mund gelangt. Das restliche Drittel kommt via Hauptstrom in den Mund. Davon werden beim Inhalieren 80—100%, beim gewöhnlichen Paffen circa 60—70% durch die Schleimhaut des Mundes und der Atemwege aufgenommen. Nehmen wir z. B. eine türkische Cigarette mit 13 mg Nikotin, so würden davon schlußendlich 2,4 bis maximal 4,5 mg Nikotin ins Blut gelangen, je nachdem wir inhalieren oder nicht.

Nun spielen in der Absorption des Nikotins noch einige andere Faktoren eine nicht unwesentliche Rolle. Sie hängen größtenteils mit den *Rauchgewohnheiten* zusammen und sind deshalb kaum statistisch zu erfassen. Die Nikotinaufnahme hängt stark davon ab, wie schnell man raucht. Bei langsamem Rauchen werden ungefähr 4%, bei mittelschnellem Rauchen 30% und bei sehr raschem Rauchen 50% Nikotin des Rauches aufgenommen. Es ist auch ganz interessant zu wissen, daß beim Rauchen einer Cigarre bis auf einen Stummel von 1—2 cm doppelt soviel Nikotin aufgenommen wird als beim Vernachlässigen des letzten Viertels.

Aus der Tabelle I geht hervor, daß sogenannte nikotinfreie und entnikotinierte Cigarren und Cigaretten niemals wirklich nikotinfrei sind. Daß Filter, welcher Art sie auch seien, im besten Fall 50—60% des Nikotins wegfiltrieren, sei an dieser Stelle auch gleich festgehalten. Beim Rauchen einer Filtercigarette gelangt also sicher mehr als ein Milligramm Nikotin ins Blut. Ein Milligramm

genügt aber bereits, um die typischen Gefäßreaktionen, die noch besprochen werden, auszulösen.

Beim Rauchvorgang entstehen 0,5—8% Kohlenmonoxyd. Davon gelangt ein Drittel in den Mund. Man hat sich gefragt, ob diese Menge genügt, um Vergiftungserscheinungen und Gefäßreaktionen hervorzurufen. Daß dies kaum der Fall sein dürfte, geht z. B. daraus hervor, daß nach dem Rauchen einer Cigarre im Blut höchstens ein Gehalt von 8 Volumen-Prozent Kohlenmonoxyd erreicht wird. Bis eigentliche Vergiftungssymptome auftreten, braucht es aber eine Konzentration von mindestens 15 Volumen-Prozent im Blut.

Bei der Trockendestillation des Tabaks entstehen Pyridinbasen in so kleinen Mengen, daß sie für toxische Wirkungen auf den Organismus nicht in Frage kommen. Diese und die Geschmackstoffe, die dem Tabak sekundär beigemischt werden, können reizend auf die Schleimhaut des Mundes und des Atemtraktes wirken. Sie können vielleicht für gewisse allergisch-hyperergische Reaktionen, die sich beim Rauchen abspielen können, verantwortlich gemacht werden. — Daß bei der Verbrennung des Cigarettenpapiers keine für den Zirkulationsapparat schädlichen Produkte entstehen, wurde mehrmals, insbesondere auch von *Roth* (22), nachgewiesen.

Ausgangskrankengut.

Die Medizinische Universitätsklinik Zürich registrierte in den Jahren 1939—53 866 Fälle von Coronarsklerose und Herzinfarkt, 641 Männer und 225 Frauen. 468 Männer und 172 Frauen erlitten einen Herzinfarkt. Davon sind 181 Männer und 95 Frauen in der Klinik gestorben. Unter der Diagnose Coronarsklerose oder Angina pectoris standen 173 Männer und 53 Frauen. Dies betrifft Fälle, bei denen keine elektrokardiographischen oder klinischen Zeichen für einen Herzinfarkt festgestellt wurden. — Um den altersbedingten Faktor in der Entstehung der Coronarsklerose auszuschalten, haben wir alle Fälle über 50 Jahre ausgeschieden. Für unsere statistische Untersuchung bleiben dann 149 Fälle; dies entspricht 17,3% der Gesamtzahl. Hinzu kommen 21 Fälle entsprechenden Alters aus der Privatpraxis von P.D. Dr. *Hegglin*. Insgesamt haben wir also 170 Fälle.

Diese 170 Patienten setzen sich aus den aus Abbildung 1 ersichtlichen Altersklassen zusammen. Wir stellen einen fast linearen Anstieg vom 23. bis 50. Lebensjahr fest. Das Durchschnittsalter beträgt 42,6 Jahre. Von den 170 Patienten sind 149 Männer = 87,7% und 21 Frauen = 12,3%. Betrachten wir das Alter der Männer und Frauen gesondert, so erhalten wir die ebenfalls aus Abbildung 1 ersichtlichen Kurven. Die Kurve der Männer deckt sich annähernd mit der Kurve für Männer und Frauen; die der Frauen verläuft etwas steiler; ihr Ausgangspunkt ist um ein Jahrzehnt verschoben.

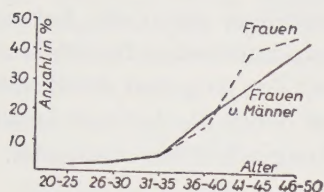


Abb. 1.

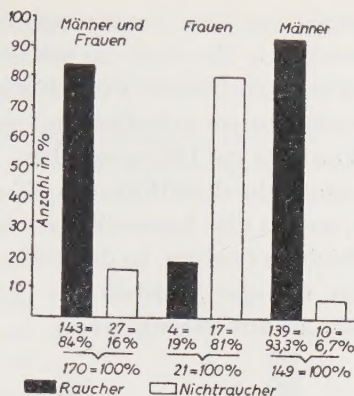


Abb. 2.

Abb. 1. Altersverteilung der Kranken.

Abb. 2. Verhältnis Raucher : Nichtraucher bei den Kranken.

Von den 170 Patienten haben 115 einen oder mehrere Infarkte erlitten, davon 10 Frauen und 105 Männer (siehe Tab. II). 55 Patienten, nämlich 11 Frauen und 44 Männer, litten an einer Angina pectoris ohne nachweisbaren Infarkt. Die Altersverteilung ist für die Infarkt- und Angina pectoris-Patienten dieselbe. Dem Infarkt sind in der Klinik 25 erlegen, dies entspricht 21,7% aller Infarktfälle.

TABELLE II.

Verteilung der Infarkte und Angina pectoris (Symptome ohne nachweisbaren Infarkt) bei den Männern und Frauen.

	Frauen	Männer	Total
Infarkt	10 (47,6%)	105 (58%)	115 (67,7%)
Angina pectoris	11 (52,4%)	44 (42%)	55 (32,3%)
Total	21 (100 %)	149 (100%)	170 (100 %)

Bei den Infarkten handelt es sich um 50 Vorderwand-, 33 Hinterwand- und 5 Seitenwandinfarkte, 7 kombinierte Vorder- und Hinterwandinfarkte und 18 nicht eindeutig klassifizierbare oder außerhalb der Klinik erlittene und deshalb nicht genau bekannte Infarkte.

In 8 der 170 Fälle wurde ein Morbus Buerger diagnostiziert, bei denen neben coronaren auch periphere Durchblutungsstörungen festgestellt wurden.

Zur Ermittlung der Raucher und Nichtraucher dienten uns die

Angaben aus den Krankengeschichten der Klinik. Um möglichst einwandfreie Resultate zu erhalten, sandten wir an alle Patienten einen entsprechenden Fragebogen. Bei 30 Patienten haben wir die Rauchanamnese mündlich aufgenommen.

Von den ca. 120 versandten Fragebogen liefen die Antworten von ungefähr der Hälfte ein. Die darin ermittelten Resultate stimmen, soweit dies kontrollierbar ist, mit den Angaben der Krankengeschichten überein. In den Fällen, bei denen die Antwort ausblieb, haben wir die Angaben der Krankengeschichten verwertet. Sie dürfen als zuverlässig gelten.

Ergebnisse.

Anhand der Krankengeschichten, der Fragebogen und der mündlich aufgenommenen Rauchanamnese stellen wir fest: Von den 170 Patienten sind 143 Raucher und 27 Nichtraucher, in Prozenten ausgedrückt 84% Raucher und 16% Nichtraucher. Von den insgesamt 149 Männern sind 139 Raucher und 10 Nichtraucher, dies entspricht 93,3% gegenüber 6,7%. Bei den Frauen zählen wir 4 Raucherinnen und 17 Nichtraucherinnen. Dies entspricht 19% zu 81%. Wir haben diese Verhältnisse der Übersicht halber in der Abb. 2 zusammengestellt.

Für die Infarktpatienten allein ergibt sich ein Verhältnis von 100 Rauchern zu 15 Nichtrauchern, dies entspricht 87% zu 13%.

Die Fragen und Antworten des Fragebogens lauten wie folgt:

1. Seit wann rauchen Sie?

Antwort: Fast alle Patienten begannen mit 20 Jahren zu rauchen, mit Schwankungen von 3 Jahren nach oben und unten. Nur einige wenige begannen früher oder später, keine nach dem 28. Lebensjahr.

2. Rauchten Sie vom angegebenen Datum *ununterbrochen* bis zum Klinik-eintritt?

Antwort: Nur 5 der antwortenden Patienten rauchten mit Unterbrüchen. Alle andern rauchten dauernd. Die 5 genannten Patienten unterbrachen das Rauchen aus sportlichen Gründen, oder es wurde ihnen vom Hausarzt empfohlen.

3. Wieviel rauchten Sie pro Tag durchschnittlich?

Antwort: Über diese Frage gibt am besten die Abb. 3 Auskunft. Um einen Maßstab zu haben, teilten wir die Raucher in 4 Kategorien ein. Wir setzten willkürlich fest (wir verweisen an dieser Stelle auf die zu Beginn der Arbeit wiedergegebenen Daten über die Zusammensetzung des Tabaks):

Leichte Raucher rauchen pro Tag 1—10 Cigaretten, dies entspricht 1—3 Cigarren, Pfeifen oder Stumpen.

Mittlere Raucher rauchen 10—20 Cigaretten pro Tag, dies entspricht 4—6 Stumpen oder Pfeifen, bzw. 3—5 Cigarren.

Schwere Raucher rauchen 20—40 Cigaretten pro Tag, dies entspricht 7 bis 13 Stumpen oder Pfeifen, bzw. 6—10 Cigarren.

Unmäßige Raucher rauchen 40 und mehr Cigaretten, über 13 Stumpen oder Pfeifen, bzw. über 10 Cigarren.

Die Grenzwerte zählen jeweils zur untern Kategorie, so daß z. B. ein Päcklein Cigaretten pro Tag noch der zweiten Kategorie angehört. Wir sind uns der Willkür dieser Aufteilung bewußt und wissen, daß sie nicht jedem Fall gerecht werden kann.

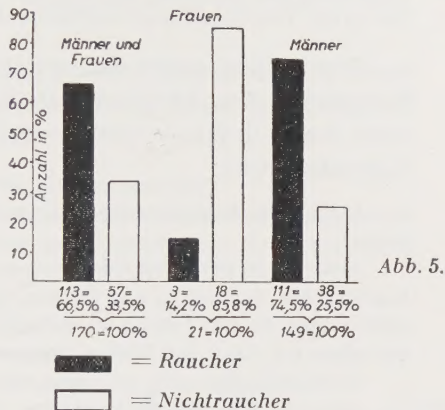
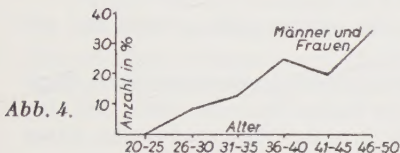
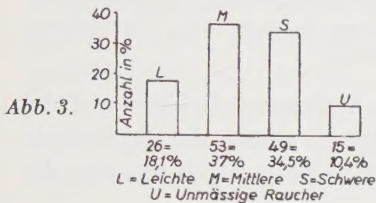


Abb. 3. Relative Größe der Raucherkategorien bei den Kranken.

Abb. 4. Altersverteilung der Kontrolle.

Abb. 5. Verhältnis Raucher : Nichtraucher bei der Kontrolle.

Aus der Abb. 3 geht hervor, daß die mittleren und schweren Raucher mit 37%, bzw. 34,5% bedeutend zahlreicher als die leichten und unmäßigen Raucher mit 18,1%, bzw. 10,4% sind.

4. Rauchten Sie immer gleichviel?

Antwort: Mit Ausnahme von 8 Patienten beantworten diese Frage alle mit Ja. Bei diesen 8 Patienten ist im Laufe der Jahre eine Steigerung des Tabakkonsums zu verzeichnen.

5. Was rauchten Sie? Cigaretten, Cigarren, Stumpen, Pfeifen?

Antwort: Von den 143 Rauchern sind 106 Cigarettenraucher, 20 rauchen Verschiedenes, 10 sind Stumpenraucher, 5 rauchen Pfeife und 2 Cigarre.

6. Welches war Ihre Marke, Ihr Stumpen, Ihr Tabak?

Antwort: Diese Frage kann vom medizinischen Standpunkt aus kaum verwertet werden. Wir haben bereits in der Einleitung gesehen, wie sehr der Nikotingehalt von Marke zu Marke variiert. Auch innerhalb derselben Marke werden oft erhebliche Schwankungen im Nikotingehalt festgestellt.

7. Inhalierten Sie?

Antwort: Sämtliche Cigarettenraucher inhalierten, einige wenige unter ihnen nur teilweise. Die Stumpen-, Cigarren- und Pfeifenraucher inhalierten nicht.

8. Hatten Sie selbst das Gefühl, daß Rauchen Ihre Gesundheit ungünstig beeinflußt?

Antwort: 10 Patienten hatten das Empfinden, daß das Rauchen, je älter man wird, oder bei Überschreiten des üblichen Konsums, der Gesundheit schaden kann. 5 verspürten hie und da Herzklopfen und -reißen, das sie dem Rauchen zuschrieben. 3 hatten das Gefühl, daß das Rauchen mit dem Sport nicht gut vereinbar ist und dort die Leistungen erheblich vermindern kann. Ein einziger findet es komisch, daß man überhaupt Derartiges fragen kann, da das Rauchen sozusagen die Gesundheit erhalte. Andere wenige zählen Nebenwirkungen des Rauchens auf, die uns in diesem Rahmen nicht interessieren. Der große Rest schreibt ein selbstbewußtes Nein.

Wir stellten außer den genannten 8 Fragen, die sich auf die Periode vor dem Klinikaufenthalt beziehen, einige, die die Periode nach dem Klinikaufenthalt betreffen. Es interessieren uns nur die folgenden zwei:

1. Sind Sie beschwerdefrei oder haben Sie Beschwerden, welche und seit wann?

Antwort: 16 Patienten sind beschwerdefrei. 33 haben dauernd leichte Herzbeschwerden, Schmerzen und Stechen auf der linken Brustseite usw., sind aber nicht schwer krank. 7 sind sehr wetterfühlig, d. h. ihre Herzbeschwerden treten vor allem bei Föhn und Witterungswechsel auf.

2. Rauchen Sie noch, seit wann und wieviel?

Antwort: Von den 53 Patienten, welche den Fragebogen beantworteten, rauchen 20, wenn auch teilweise etwas weniger, weiterhin. 2 rauchen nur noch wenig. 17 rauchen nicht mehr. 14 waren schon vor dem Klinikaufenthalt Nichtraucher. — Mit andern Worten: Mehr als die Hälfte raucht weiter, weniger als die Hälfte hat aufgehört zu rauchen. — Bei 20 weitem Patienten, die wiederholt in der Klinik waren, konnten wir einen allmählichen Abbau des Tabakkonsums feststellen. In den meisten Fällen bleibt aber ein gewisses Restquantum.

Um einen Vergleich ziehen zu können, haben wir bei einer Kontrolle von 170 Patienten, die nicht wegen einer Herzkrankheit, sondern aus irgendeinem andern Grund auf der Medizinischen Universitätsklinik Zürich lagen, die Rauchanamnese aufgenommen. Es sind ebenfalls Patienten unter 50 Jahren, ihre Altersverteilung ist aus der Abb. 4 ersichtlich. Ihr Durchschnittsalter beträgt 41 Jahre. Es sind ebenfalls 149 Männer und 21 Frauen. Um gleichwertige Resultate zu erhalten, haben wir auch diesen Patienten, die während der Jahre 1947—53 auf der Klinik waren, den gleichen Fragebogen zugesandt. Auf die Fragen, die sich auf die Periode nach dem Klinikaufenthalt beziehen, verzichteten wir natürlich. Bei 30 Patienten haben wir die Rauchanamnese mündlich aufgenommen. Auf den Fragebogen antworteten mehr als die Hälfte.

Die Krankengeschichten, die Antworten auf den Fragebogen und die mündlich aufgenommene Rauchanamnese ermitteln uns für die Kontrolle folgende Resultate:

Von den insgesamt 170 Kontrollfällen sind 113 Raucher, dies entspricht 66,5%, und 57 Nichtraucher, dies entspricht 33,5%. Von den Männern rauchen 111, dies entspricht 74,5%, 38 sind Nichtraucher, dies entspricht 25,5%. Von den 21 Frauen rauchen 3, dies entspricht 14,2%, 18 sind Nichtraucherinnen, dies entspricht 85,8%. Wir haben diese Verhältnisse in der Abb. 5 dargestellt. (Vgl. mit Abb. 2.)

Die Fragen des Fragebogens ergaben mit Ausnahme der Frage 3 prinzipiell dieselben Antworten wie bei den Kranken. Wir gehen deshalb nur auf die Frage 3 ein.

Frage: Wieviel rauchten Sie pro Tag durchschnittlich?

Antwort: Die Angaben aus den Krankengeschichten und Fragebogen, sowie die mündlich aufgenommene Rauchanamnese vermitteln uns die in der Abb. 6 skizzierten Verhältnisse. (Vgl. Abb. 3.)

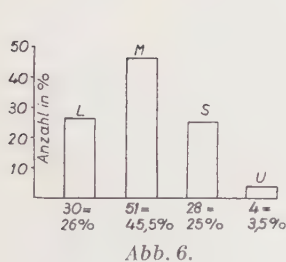


Abb. 6.

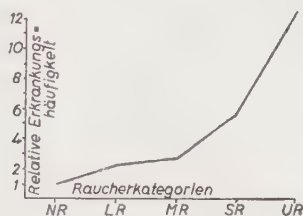


Abb. 7.

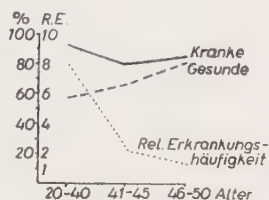


Abb. 8.

L = Leichte Raucher
M = Mittlere Raucher
S = Schwere Raucher
U = Unmäßige Raucher

NR = Nichtraucher
LR = Leichte Raucher
MR = Mittlere Raucher
SR = Schwere Raucher
UR = Unmäßige Raucher

Auf Ordinate:
1. % = Anzahl in Prozent
2. R. E. = Relative Erkrankungshäufigkeit

Abb. 6. Relative Größe der Raucher-Kategorien bei der Kontrolle.

Abb. 7. Relative Erkrankungshäufigkeit in Abhängigkeit vom Tabakkonsum.

Abb. 8. Anzahl der Raucher bei den Kranken und Gesunden in Abhängigkeit vom Alter. Relative Erkrankungshäufigkeit.

Den höchsten Wert erreicht hier mit Abstand die Kategorie der mittleren Raucher mit 51 = 45,5%. Weniger groß und ungefähr gleich groß ist die Zahl der leichten und schweren Raucher mit 30 und 28 Patienten, bzw. 26% und 25%. Unmäßige Raucher hat es nur 4 = 3,5%.

Diskussion.

NB. Um umständliche Umschreibungen zu vermeiden, treffen wir folgende Abmachungen:

1. Patienten mit Angina pectoris, bzw. Herzinfarkt = Kranke.
2. Kontrolle = Gesunde.

3. Anstelle von Angina pectoris und Herzinfarkt werden wir hie und da «Coronarsklerose» schreiben, die dem Krankheitsbild in den meisten Fällen zugrunde liegt.

Die Zahl der Raucher beträgt bei den Kranken 84%, bei den Gesunden 66,5%. Dies ergibt die immerhin erhebliche Differenz von 17,5% zugunsten der Kranken. Betrachten wir die Ergebnisse für die Frauen und Männer allein, so wird die Differenz für die Männer noch deutlicher. Die Resultate der Frauen können wir selbstverständlich bei der kleinen Zahl von untersuchten Fällen nicht verwerten.

TABELLE III.
*Gegenüberstellung der Raucher und Nichtraucher bei den Kranken
und Gesunden. (Vgl. Abb. 5 und 2.)*

		Kranke	Gesunde	Differenz
Total:	Raucher	84 % (143)	66,5% (113)	+ 17,5%
	Nichtraucher	16 % (27)	33,5% (57)	
Frauen:	Raucher	19 % (4)	14,2% (3)	+ 4,8%
	Nichtraucher	81 % (17)	85,8% (18)	
Männer:	Raucher	93,3% (139)	74,5% (111)	+ 18,8%
	Nichtraucher	6,7% (10)	25,5% (38)	

Vergleichen wir die 4 Raucherkategorien der Kranken und Gesunden, so konstatieren wir wesentlichere Unterschiede. (Siehe Tab. IV.)

Während bei den leichten und mittleren Rauchern eine Differenz von 7,9%, bzw. 8,5% zugunsten der Gesunden besteht, ergibt sich bei den schweren und unmäßigen Rauchern eine Differenz zugunsten der Kranken von je 9,5% und 7%.

TABELLE IV.
*Vergleich der Raucherkategorien bei den Kranken und Gesunden.
(Vgl. Abb. 6 und 3.)*

	Kranke	Gesunde	Differenz
Leichte Raucher	18,1% (26)	26 % (30)	— 7,9%
Mittlere Raucher	37,0% (53)	45,5% (51)	— 8,5%
Schwere Raucher	34,5% (49)	25 % (28)	+ 9,5%
Unmäßige Raucher	10,4% (15)	3,5% (4)	+ 7,0%
Total	100 % (143)	100 % (113)	0

Die in den Tab. III und IV zusammengestellten Zahlen und Differenzen gewinnen an Wert, wenn wir daran einige mathematische Überlegungen anknüpfen. Statt der Differenzen, die niemals eine klare Vorstellung vermitteln können, bilden wir ein Verhältnis.

Anstelle von je 170 Kranken und Gesunden betrachten wir eine möglichst große Gesamtheit, z. B. alle Menschen unter 50 Jahren auf der Welt. Wir wählen also nicht ein willkürlich festgesetztes Verhältnis von Kranken und Gesunden, was wir bei unserer statistischen Untersuchung nicht vermeiden konnten, sondern ein der Wirklichkeit entsprechendes Verhältnis von Kranken und Gesunden. Diese Gesamtheit setzt sich aus Kranken (Angina pectoris und Herzinfarkt) und Gesunden zusammen. Jede der beiden Gruppen zerfällt wiederum in Raucher und Nichtraucher. In Zahlen und Buchstaben ausgedrückt, bedeutet dies folgendes:

Wir setzen fest:

A = alle Menschen unter 50 Jahren auf der Welt

A · k = alle Kranken

A(1-k) = alle Gesunden

k ist eine Unbekannte, ein Quotient, da wir nicht wissen, wie viele auf der ganzen Welt an Coronarsklerose leiden.

r = relative Zahl der kranken Raucher

1-r = » » » » Nichtraucher

R = » » » gesunden Raucher

1-R = » » » » Nichtraucher

r und R sind im Unterschied zu k bekannt. Sie sind für eine möglichst große Gesamtheit ungefähr gleich groß wie die in unserer Statistik ermittelten Werte und sind in dem Maße richtig, als unsere Statistik richtig ist.

Wir betrachten:

$$\begin{array}{rcl}
 k \cdot A & \left\{ \begin{array}{l} r \cdot k \cdot A \\ (1-r) \cdot k \cdot A \end{array} \right. & \begin{array}{l} = \text{ kranke Raucher} \\ = \text{ » Nichtraucher} \end{array} \\
 (1-k) \cdot A & \left\{ \begin{array}{l} R(1-k) \cdot A \\ (1-R)(1-k) \cdot A \end{array} \right. & \begin{array}{l} = \text{ gesunde Raucher} \\ = \text{ » Nichtraucher} \end{array} \\
 \hline
 & & A = \text{Total}
 \end{array}$$

Wir bilden nun folgendes Verhältnis:

$$\begin{array}{rcl}
 \text{für Raucher} & \frac{\text{Kranke}}{\text{Gesunde}} & \\
 \text{für Nichtraucher} & \frac{\text{Kranke}}{\text{Gesunde}} &
 \end{array}$$

Setzen wir ein, so erhalten wir:

$$\begin{array}{rcl}
 \text{für Raucher} & \frac{r \cdot k \cdot A}{R(1-k) \cdot A} & = \frac{r}{R} \cdot \frac{k}{1-k} \\
 \text{für Nichtraucher} & \frac{(1-r) k \cdot A}{(1-R)(1-k) \cdot A} & = \frac{1-r}{1-R} \cdot \frac{k}{1-k}
 \end{array}$$

Der Faktor mit der Unbekannten k kürzt sich heraus. Es bleibt:

$$\frac{r}{R} \cdot \frac{1-R}{1-r}$$

Setzen wir in dieser Gleichung die Werte der Tab. III ein, so erhalten wir:

$$\frac{\frac{84}{100}}{\frac{66}{100}} \cdot \frac{\frac{34}{100}}{\frac{16}{100}} = \frac{84}{66} \cdot \frac{34}{16} = \frac{21}{8} = \underline{2,6}$$

Anstelle der Differenz in der Tab. III erhalten wir also eine Zahl, die aus einem Verhältnis hervorgeht. Sie hat gegenüber der Differenz den Vorteil, daß sie unabhängig ist von der Größe der gewählten Kontrolle (die Unbekannte k hat sich ja herausgekürzt). Sie beträgt für unsere Statistik 2,6, ist also sicher größer als 1.

Sie gibt uns an, wievielmals häufiger die kranken Raucher sind als die kranken Nichtraucher. Sie gibt uns eine Vorstellung über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Coronarsklerose bei den Rauchern verglichen mit der bei den Nichtrauchern. Wir können diese Zahl relative Erkrankungshäufigkeit nennen.

Bilden wir nun für die einzelnen Rauchergruppen ebenfalls das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden bei den Rauchern, gemessen an dem bei den Nichtrauchern, so erhalten wir die in der Tab. V notierten Zahlen. Da uns hier interessiert, *wievielmals größer die Zahl der Kranken bei den verschiedenen Rauchergruppen ist als die bei den Nichtrauchern*, multiplizieren wir zweckmäßig alle unter relativer Erkrankungshäufigkeit (rel. E. H.) angeführten Werte mit $\overline{0,38}$. Wir erhalten dann Zahlen, die von den leichten Rauchern bis zu den unmäßigen Rauchern von 2,23 bis 12,4 zunehmen. Mit andern Worten: *Die relative Erkrankungshäufigkeit steigt mit steigendem Tabakkonsum.*

TABELLE V.

Relative Erkrankungshäufigkeit (rel.E.H.) in den einzelnen Rauchergruppen.

	Kranke	Gesunde	rel. E. H.	rel. E. H. $\times \overline{0,38}$
Nichtraucher	16 %	33,5 %	0,38	1
Leichte Raucher	15 %	17,6 %	0,85	2,23
Mittlere Raucher	31 %	30 %	1,03	2,71
Schwere Raucher	29 %	16,4 %	2,14	5,63
Unmäßige Raucher	9,0 %	2,5 %	4,70	12,4
Total	100 %	100 %		

Stellen wir diese Verhältnisse in einem Koordinatensystem dar, in dem wir auf der Abszisse die Rauchergruppen, auf der Ordinate

nate die relative Erkrankungshäufigkeit eintragen, so erhalten wir die allmählich steiler verlaufende Kurve der Abb. 7.

Um ein detailliertes Bild zu erhalten, haben wir die Kranken und Gesunden in 3 Altersklassen aufgeteilt:

1. Altersklasse: 20—40 Jahre. (Wir konnten keine Aufteilung in eine Altersklasse von 20—30 und 31—40 Jahren vornehmen, weil die unterste Klasse zu klein ausfallen würde.)

2. Altersklasse: 41—45 Jahre.

3. Altersklasse: 46—50 Jahre.

Schauen wir nun in jeder Altersklasse, aus wieviel Rauchern und Nichtrauchern sie sich zusammensetzt, so erhalten wir die in Tab. VI festgehaltenen Werte.

TABELLE VI.

Zahl der Raucher bei den Kranken und Gesunden unter Berücksichtigung der Altersklassen. Relative Erkrankungshäufigkeit.

Alter	Kranke			Gesunde			Differenz	Rel. Zahl
	Total	Raucher Zahl	%	Total	Raucher Zahl	%		
20—40	33	30	91	73	41	56,3	+ 34,7	7,9
41—45	48	38	79,1	37	24	64,8	+ 14,3	2,1
46—50	89	75	84,2	60	48	80	+ 4,2	1,3
Total	170	143	84	170	113	66,5	+ 17,5	2,6

Wir verzichten im Text auf die genaue Wiedergabe der aus der Tabelle gut ersichtlichen Verhältnisse. Aus ihr geht für die *Kranken* eindeutig hervor, daß mit *sinkendem* Alter die *Zahl der Raucher steigt*. Umgekehrt ist es bei den *Gesunden*, bei denen mit *steigendem* Alter auch die *Zahl der Raucher zunimmt*. Die Differenz der beiden sinkt dementsprechend mit steigendem Alter.

Bilden wir anstelle der Differenz das folgende Verhältnis, so erhalten wir:

$$\begin{array}{l} \text{Für die Kranken:} \quad \frac{\text{Raucher}}{\text{Nichtraucher}} = \frac{r}{1-r} \\ \text{Für die Gesunden:} \quad \frac{\text{Raucher}}{\text{Nichtraucher}} = \frac{R}{1-R} \end{array} \quad \frac{r}{R} \cdot \frac{1-R}{1-r}$$

Wir erhalten dieselbe Gleichung wie weiter vorne, wo wir das Verhältnis Kranke : Gesunde für die Raucher bildeten und es in Beziehung brachten mit dem für die Nichtraucher.

Setzen wir für die Gesamtheit und die einzelnen Altersklassen

die entsprechenden Werte ein, so erhalten wir die in der Tab. VI unter rel. Zahl notierten Zahlen. *Diese Zahlen geben uns für die einzelnen Altersklassen an, wievielmals häufiger die kranken Raucher sind als die kranken Nichtraucher. Diese Zahl wird mit sinkendem Alter deutlich größer.* Daraus geht hervor, daß

1. ein Angina pectoris- bzw. Herzinfarktpatient sich um so eher unter den Rauchern befindet, je jünger er ist;
2. das relativ vermehrte Auftreten von Angina pectoris und Herzinfarkt bei den Rauchern vor allem zu Lasten der jüngern Patienten geht.

Wir können diese Verhältnisse in einem Koordinatensystem darstellen, in dem wir auf der Abscisse das Alter, auf der Ordinate die Anzahl Raucher bzw. die relative Erkrankungshäufigkeit auftragen (Abb. 8).

English (17), den wir bereits zu Beginn der Arbeit erwähnt haben, hat bei 1000 Rauchern und 1000 Nichtrauchern die Anzahl Angina pectoris-Kranke festgestellt. Die hierbei erhaltenen Resultate haben wir in der Tabelle VII zusammengestellt und uns erlaubt, für die Gesamtheit und die einzelnen Altersklassen die relative Erkrankungshäufigkeit zu berechnen. Die Ergebnisse bestätigen diejenigen unserer statistischen Untersuchungen: Die Zahl der kranken Raucher ist größer als die der gesunden. Die relative Erkrankungshäufigkeit steigt mit sinkendem Alter. *Diese Statistik ist besonders aufschlußreich* — was aus unsern eben angestellten mathematischen Überlegungen klar hervorgeht —, *weil darin nicht ein willkürlich festgesetztes, sondern ein der Wirklichkeit entsprechendes Verhältnis von Kranken und Gesunden untersucht wird.* Die Statistik wäre noch wertvoller, wenn darin die Altersklasse der 20-40jährigen mitberücksichtigt worden wäre.

TABELLE VII.

Anzahl Coronarsklerose-Kranke bei 1000 Rauchern und 1000 Nichtrauchern (Statistik v. English). Relative Erkrankungshäufigkeit (rel.E.H. von uns berechnet).

Alter	Raucher			Nichtraucher			Differenz	rel. E.H.
	Total	Zahl	%	Total	Zahl	%		
40—49	208	10	4,8	208	2	1	+ 3,8	5,05
50—59	388	24	6,2	388	10	2,6	+ 3,6	2,45
60—	404	20	5,0	404	26	6,4	— 1,4	0,8
Total	1000	54	5,4	1000	38	3,8	+ 1,6	1,43

Untersuchen wir, in welchen Altersklassen sich die verschiedenen Raucher kategorien befinden, so können wir keine Gesetzmäßigkeit feststellen. Die einzelnen Raucher kategorien sind regellos auf die einzelnen Altersklassen verteilt.

Zusammengefaßt ergibt die statistische Untersuchung die folgenden wesentlichen Resultate:

1. Das Rauchen ist bei den Angina pectoris- und Herzinfarkt-Patienten häufiger als bei der Kontrolle.

2. Die Raucher sind mindestens doppelt so häufig an einer Angina pectoris oder einem Herzinfarkt erkrankt als die Nichtraucher.

3. Das Auftreten der Coronarsklerose war um so gehäufte, je größer der Tabakkonsum war.

4. Bei den Rauchern steigt mit sinkendem Alter die Anzahl der Kranken, bei den Nichtrauchern sinkt sie proportional dem Alter. Daraus geht hervor, daß

a) ein Angina pectoris- bzw. Herzinfarkt-Patient sich um so eher unter den Rauchern befindet, je jünger er ist.

b) das vermehrte Auftreten der Angina pectoris und des Herzinfarkts bei den Rauchern vor allem zu Lasten der jüngeren Patienten geht.

Wir haben gezeigt, daß das Rauchen bei den Kranken häufiger ist als bei den Gesunden. Wir sind der Auffassung, daß das Rauchen in der Mehrzahl der untersuchten Fälle die wesentliche Rolle in der Entstehung der Coronarsklerose gespielt hat. Die Richtigkeit dieser Auffassung wird untermauert, wenn wir zeigen können:

1. daß bei den Nichtrauchern für die Coronarsklerose andere Ursachen vorliegen und es deshalb zur Angina pectoris bzw. zum Herzinfarkt gekommen ist;

2. daß für die Mehrzahl der Raucher keine anderen wichtigen Ursachen in der Entstehung der Coronarsklerose eine Rolle gespielt haben.

Wir haben unsere Patienten auf andere mögliche Ursachen, die für die Entstehung der Coronarsklerose in Frage kommen, untersucht. Unseres Erachtens fallen 5 Ätiologieformen in Betracht. Sie sind in der Tab. VIII zusammengestellt. Drei unter ihnen, die *Konstitution*, die *Hypertonie* und der *Diabetes* können sicher zur Coronarsklerose führen. Die Rolle der zwei andern, der *Infektion*

und besonders des *Focus*, in der Genese der Coronarsklerose ist problematisch. Aus diesem Grund haben wir den *Focus* in der summarischen Zusammenstellung der Tab. IX nicht berücksichtigt.

TABELLE VIII.

Zusammenstellung der andern Ätiologieformen der Coronarsklerose.

Aetiologie	Raucher	Leichte Raucher	Nichtraucher
Konstitution	9	5	7
Hypertonie	9	2	4
Diabetes	1	2	0
Infektion	4	2	10
Focus	19	10	8
Total	42	21	29

TABELLE IX.

Summarische Zusammenstellung der andern Ätiologien. Ihr Prozentsatz bei den Rauchern, leichten Rauchern und Nichtrauchern (Focus nicht berücksichtigt).

Kategorie	Total	Mit anderer Aetiologie	
		Zahl	%
Raucher	117	32	27,3
Leichte Raucher	26	13	50
Nichtraucher	27	20	77

Zum Verständnis der Tab. VIII und IX möchten wir folgendes beifügen:

Wir haben die *leichten Raucher* gesondert angeführt, weil für sie die Frage der individuellen Empfindlichkeit gegenüber dem Rauchen von besonderer Bedeutung ist. Es gibt zweierlei Raucher: die Normergischen, die auf den Tabak regelrecht reagieren, und die Rauchempfindlichen, die auf den Tabak übermäßig reagieren. Der normergische leichte Raucher wird eventuell von dem relativ kleinen täglichen Tabakkonsum keinen Schaden davontragen, während der Rauchempfindliche mit diesem Quantum die Grenze seiner Empfindlichkeit bereits überschritten hat und geschädigt wird. Unter diesem Gesichtspunkt dürfte es klar sein, warum wir für die normergischen leichten Raucher nach einer weitem Ätiologie fahnden, dies aber für die Rauchempfindlichen überflüssig wäre.

Über die *Konstitution* gibt am zuverlässigsten die Familienanamnese Auskunft. Wir haben die Fälle notiert, bei denen der Vater oder die Mutter oder beide Eltern an einem Herzschlag gestorben sind, bevor das durchschnittliche Sterbealter erreicht war. Auch die Fälle mit auffälliger Häufung von Herzleiden in der Familie haben wir festgehalten.

Beim *Focus* handelt es sich in allen Fällen um eine chronische Tonsillitis oder um Zahngranulome. Unter den Begriff der *Infektion* fallen irgendwelche akute Formen der Infektion, die dem Infarkt ereignis oder den anginösen Anfällen unmittelbar vorausgegangen sind, und Fälle mit einer Polyarthritis acuta in der Vorgeschichte.

In der Mehrzahl der Fälle ist die Infektion und der Focus mit einer andern Ätiologie kombiniert. Nur bei 3 Nichtrauchern und 2 leichten Rauchern — es handelt sich um drei Fälle von Polyarthritis acuta in der Vorgeschichte und 2 Fälle von Grippe — ist die *Infektion* die einzige Ätiologie. Bei einem Nichtraucher und sechs leichten Rauchern können wir außer dem *Focus* keine Ursache für die Coronarsklerose angeben. Wir haben diese Verhältnisse in der Tab. X im Detail wiedergegeben.

Aus der Tab. IX entnehmen wir:

1. Für die Raucher kommen in 27,3%, also *ca. einem Viertel*, andere Ätiologieformen als das Rauchen für die Coronarsklerose in Frage. In den übrigen 72,7%, das sind *ca. drei Viertel*, können wir keine andere Ätiologie geltend machen. Das Rauchen ist der einzige Faktor, der die Coronarsklerose verursacht haben kann.

2. Für die leichten Raucher haben wir für die eine Hälfte eine andere Ursache finden können, für die andere Hälfte ist das Rauchen für die Entstehung der Coronarsklerose verantwortlich.

TABELLE X.

Infektion und Focus bei den Nichtrauchern und leichten Rauchern.

(o = ein Fall mit ...)

Kategorie	Infektion als einzige Ursache	Infektion mit einer andern Ursache kombiniert
Nichtraucher	oo Polyarthritits acuta	o Pleuritis
	o Grippe	o Rezidivierende Tonsillitiden
		} + Hypertonie
		oo Chron. Lungen- Tbc
	o Pneumonie	
	o Salpingitis	} + Konstitution
	o Rezidivierende Pyelitiden	
	Total 3	Total 7

Kategorie	Focus als einzige Ursache	Focus mit einer andern Ursache kombiniert
Leichte Raucher	o Polyarthritits acuta o Grippe	
	Total 2	Total 0
Nichtraucher	o	oooo + Infektion (siehe oben) ooo + Konstitution
	Total 1	Total 7
Leichte Raucher	oooooooo	oo + Konstitution oo + Hypertonie
	Total 6	Total 4

Betrachten wir alle Raucher, so ergibt sich, daß wir in zwei Drittel der Fälle für die Entstehung der Coronarsklerose keine Erklärungsmöglichkeit haben, wenn wir nicht das Rauchen als Ursache annehmen.

3. Für die Nichtraucher haben wir in 77%, d. h. drei Viertel der Fälle, eine Ätiologie der Coronarsklerose gefunden. Für das restliche Viertel müssen wir prüfen, ob wir eine der nicht gesicherten, umstrittenen Ätiologieformen heranziehen dürfen.

Unter den 7 Nichtrauchern mit ungeklärter Ätiologie der Coronarsklerose befindet sich, wie wir bereits gesehen haben, ein Fall mit einem Focus. Ferner gehören dazu 4 Frauen im Alter von 47—50 Jahren. Drei von ihnen haben einen typischen Herzinfarkt durchgemacht, eine litt an einer Angina pectoris ohne Herzinfarkt-ereignis. In diesem Fall wäre zu untersuchen, inwieweit das Klimakterium für die Entstehung der Coronarsklerose verantwortlich ist. Von *Scherf* (27) und *Roedig* (28) wurden klassische Fälle von *klimakterischer Angina pectoris*, die sich auf Verabfolgung von Sexualhormonen besserten, beschrieben. — In den drei Infarktfällen kommt wohl dem Klimakterium kaum die ausschlaggebende Bedeutung zu. Im Zusammenhang mit den neuesten Ergebnissen der Lipoproteinforschung, auf die wir noch zu sprechen kommen werden, können wir uns hingegen vorstellen, daß hier und in andern nicht restlos geklärten Fällen von Nichtrauchern und leichten Rauchern die *Psyche* eine nicht unwesentliche Rolle in der Entstehung der Coronarsklerose gespielt hat.

Es bleiben zwei Fälle, für die wir keine Ätiologie angeben kön-

nen. Einer von ihnen deckt sich mit den 7 Fällen, in denen die Diagnose Coronarsklerose fraglich ist, bei denen das Elektrokardiogramm nur wenige Anhaltspunkte für coronare Durchblutungsstörungen bietet, und bei denen der Arbeitsversuch schwach positiv oder sogar negativ ist. Die andern 6 Fälle decken sich teilweise mit den problematischen Ätiologien, der Infektion und dem Focus.

Auf Grund unserer statistischen Untersuchung sind wir zur Ansicht gekommen, daß das Rauchen im wesentlichen für die Coronarsklerose verantwortlich sein kann. Dadurch, daß die beiden anschließend nochmals wiedergegebenen Bedingungen erfüllt sind, gewinnt diese Ansicht an Überzeugungskraft:

1. Bei den Nichtrauchern liegen häufiger andere Ursachen vor, welche die Coronarsklerose erklären.

2. Für die Raucher können in der Mehrzahl der Fälle keine andern Ursachen für die Coronarsklerose angeführt werden.

Aus unserer statistischen Untersuchung geht somit eine eindeutig positive Beantwortung der zu Beginn der Arbeit gestellten Fragen hervor.

Erklärungsmöglichkeiten.

Wir können die Kreislaufwirkungen des Rauchens in unmittelbare und mittelbare oder Gefäßschädigungen unterteilen:

I. Die unmittelbaren Kreislaufwirkungen des Rauchens.

Das Nikotin wirkt via sympathischen und parasympathischen Anteil des vegetativen Nervensystems auf den Kreislauf. Wenn wir uns auf die grundlegenden und gesicherten Resultate beschränken und auf sporadische Beobachtungen keine Rücksicht nehmen, können wir die im folgenden kurz zusammengefaßten allgemeinen Kreislaufwirkungen festhalten. Die Ergebnisse beruhen auf statistischen Erhebungen und Untersuchungen, insbesondere von Amerikanern, wie *Grace M. Roth* (22), *Philip H. Ross* und *Andrew C. Ivy* (29), *Johnson* (24), *Wright and Moffat* (30), *Segal* (31). Sie datieren aus den letzten drei Jahrzehnten.

Die Wirkungen betreffen im wesentlichen den Blutdruck, Puls und die Hauttemperatur.

1. *Blutdruck*: Rauchen von 2 Standard-Cigaretten (1 Standard-Cigarette wiegt ein Gramm und enthält 20 mg Nikotin) hat eine Erhöhung des systolischen Blutdruckes von ca. 10—20 mm Hg, des

diastolischen Blutdruckes von ca. 7—25 mm Hg zur Folge. Sie setzt sofort nach Rauchbeginn ein und dauert ungefähr 5—17 Minuten.

2. *Puls*: Die Pulsfrequenz steigt nach Rauchen von 2 Standard-Cigaretten durchschnittlich um ca. 30 Schläge in der Minute. Die Zunahme setzt sofort ein und erreicht ungefähr nach 12 Minuten ihr Maximum. Nach ungefähr 20 Minuten ist der Ausgangswert wieder hergestellt.

3. *Temperaturabnahme*: Die Temperatur wird an den Finger- und Zehenkuppen gemessen. Die Abnahme beträgt an den Fingern durchschnittlich 3,2 Grad, an den Zehen 1,9 Grad. Sie ist allmählich und erreicht nur für wenige Minuten diesen maximalen Wert. Sie erstreckt sich über eine halbe Stunde.

Diese drei Veränderungen wurden von *Roth* fast ausnahmslos gefunden. Man erhält sie auch nach Verabfolgung von 1 mg Nikotin intravenös. Weniger ausgesprochen, aber immer noch deutlich sind sie nach Rauchen von «nikotinfreien» und «entnikotinisierten» Rauchartikeln.

Lampson (32) hat nach Rauchen eine Abnahme des Handvolumens registriert. *Wright* und *Moffat* (30) beobachteten eine Stockung der Kapillarzirkulation im Fingerbeet. *Herrel* und *Cusick* (33) fanden eine Kontraktion der Retinaarteriolen, die besonders ausgesprochen bei den Rauchempfindlichen ist.

Die unmittelbaren Kreislaufwirkungen des Rauchens bedürfen einiger weiterer Erläuterungen. Während *Roth* (22) die Gefäßwirkungen beim Rauchen auf das Nikotin zurückführt, haben andere Autoren, wie *Franke* und *Hertzmann* (34), *Mulinos* und *Shulman* (35) auf zwei mitverantwortliche Faktoren, die *tiefe Inspiration* und die *Reizwirkung des Rauches auf die Schleimhäute*, die beide auf dem Reflexweg zur Vasokonstriktion führen sollen, aufmerksam gemacht. Die Mehrzahl der Autoren nimmt heute jedoch an, daß für die Gefäßwirkungen beim Rauchen im wesentlichen das Nikotin verantwortlich ist. *M. Eyband* (36) hat zeigen können, daß das Nikotin indirekt über das Nebennierenmark durch das Adrenalin auf das vegetative Nervensystem wirkt. Dieses wiederum reagiert verschieden, je nach Reaktionslage (*Steinmann* und *Voegeli*, 37). Diese ist bei den Jugendlichen und älteren Leuten verschieden. Der Jugendliche hat im Sinne von *W. R. Heß* eine histiotrope Reaktionsweise, er steigert nach Rauchen die Pulsfrequenz und verringert das Minutenvolumen unter gleichzeitiger Er-

höhung des peripheren und elastischen Widerstandes. Der Mensch in fortgeschrittenem Alter reagiert ergotrop, er zeigt nach Rauchen eine Neigung zur Bradykardie und vergrößert das Minutenvolumen unter gleichzeitiger Erniedrigung des peripheren und elastischen Widerstandes. Aber auch innerhalb gleicher Altersklassen müssen die Gefäßreaktionen auf das Nikotin keineswegs einheitlich sein. Sie sind von der individuellen Empfindlichkeit, der vegetativen Tonuslage (*Eyband*) jedes Einzelnen abhängig. Diese kann sich ändern unter dem Einfluß von äußern Gegebenheiten, wie Anstrengungen, Schwankungen in der Gemütslage usw. Frauen zeigen im allgemeinen ausgesprochenere Reaktionen als Männer, ältere Leute reagieren weniger als Jugendliche (*Segal*, 31). Vegetativ Labile zeichnen sich durch ein inkohärentes Reaktionsbild aus. Für die Art und das Ausmaß der Gefäßreaktion ist die Nikotindosis keineswegs ausschlaggebend.

Von großer Bedeutung ist die Frage, ob an der allgemeinen Vasokonstriktion nach Rauchen auch die *Coronararterien* teilnehmen. Die Angaben über direkte Beobachtungen der Coronararterien im Tierversuch sind spärlich und gegensätzlich. *Bertil v. Ahn* (20) konnte einen verminderten Coronardurchfluß feststellen, während *Laubry*, *Walser* und *Deglaude* (38), die mit Kaninchen arbeiteten, bei der üblichen Dosierung des Nikotins eine Dilatation der Coronararterien beobachteten. Erst bei sehr hohen Dosen stellte sich eine Vasokonstriktion ein.

Einigermmaßen einheitliche Resultate liefert das *Elektrokardiogramm*. Die Angaben von *Roth* (22), *Ross* (29), *Fabre* und *Liquette* (38) und *Segal* (31) stimmen weitgehend überein. Nach Rauchen von 2 Standard-Cigaretten nimmt die Frequenz zu, die T-Welle flacht sich ab oder wird negativ, die ST-Strecke kann sich heben oder senken oder überhaupt keine Änderung zeigen. Hie und da werden Reizleitungsstörungen gefunden. Die Schwankungsbreite der elektrokardiographischen Veränderungen ist außerordentlich groß. Sie illustriert ebenfalls die Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit. In der Auslegung der Ekg-Veränderungen gehen die Meinungen auseinander. *Graybiel*, *Starr* und *White* (39) suchen die Erklärung in der *momentanen Erhöhung der Herzarbeit*. *Wilson* und *Johnston* (40) sind der Auffassung, daß die *Coronararterien an der allgemeinen Vasokonstriktion der Peripherie teilnehmen*, *Boyle*, *Wéria*, *Cathcart*, *Nickerson* und *Levy* (41) kombinieren die beiden möglichen Erklärungen. Die elektrokardiographischen

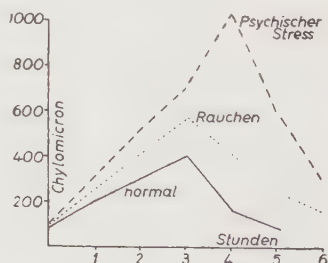
Veränderungen sind beim Gesunden und Angina pectoris-Kranken dieselben. Bei letzteren konnte durch Rauchenlassen von 2 Cigaretten höchst selten ein anginöser Anfall ausgelöst werden (R. L. Levy, 19).

II. Die mittelbaren Kreislaufwirkungen oder Gefäßschädigungen durch Rauchen.

Vor zwei Jahren ist von Marder und Becker (42) auf den Zusammenhang zwischen Lipoproteinen (Chylomicron) im Serum und Rauchen aufmerksam gemacht worden. Da diese Beobachtungen für unsere Arbeit von Interesse sind, wollen wir kurz auf die wichtigsten Ergebnisse der letzten Jahre auf diesem Gebiete eingehen.

Becker (43) und Gofmann (44) haben die Abhängigkeit der Lipoproteine (Chylomicron) von der Einnahme einer fettreichen Mahlzeit studiert und festgestellt, daß die Lipoproteine von der Größenordnung $S_{\frac{1}{2}}30-70$ (S = Svedberg-Einheiten) zunehmen, und zwar verschiedentlich stark beim Jugendlichen und älteren Menschen. Während beim Jugendlichen ein relativ geringer Anstieg beobachtet wird, der innerhalb 5 Stunden wieder zur Norm zurückkehrt, ist die Zunahme beim älteren Menschen viel ausgeprägter und erreicht erst nach 24 Stunden wieder den Ausgangswert.

Abb. 9. Chylomicron nach Standard-Fettmahlzeit bei gleichzeitigem psychischem Stress oder Rauchen von 6—8 Cigaretten. (Nach Marder und Becker.)



Wenn man Kinder während des Fettmahlzeitversuches wiederholt erschreckt, so daß sie während längerer Zeit schreien, so steigen die Lipoproteine in vermehrtem Maße an und kehren erst nach längerer Zeit wieder zur Norm zurück. Es scheint also ein Zusammenhang zwischen psychisch-emotionellem Stress und der Resorption der Lipoproteine zu bestehen. Genau das gleiche Resultat erhielt man, wenn man die Versuchspersonen nach Einnahme der Fettmahlzeit rauchen ließ. Auch hier nehmen die Lipoproteine

vermehrt zu und kehren erst nach längerer Zeit zur Norm zurück, wie dies aus Abb. 9 ersichtlich ist. Man hat also Grund zu vermuten, daß ein Zusammenhang besteht zwischen Rauchen und gestörter Fettresorption und daraus resultierender erhöhter Chylomicronaemie.

Diese Beobachtungen gewinnen an Bedeutung, wenn wir sie in Beziehung bringen mit weiteren Ergebnissen der Lipoproteinforschung. *Gofmann* hat festgestellt, daß Menschen mit sicherer Arteriosklerose — sichere Arteriosklerose besteht bei Patienten, die einmal einen Herzinfarkt durchgemacht haben — in 90% einen erhöhten $S_{\text{f}20}$ -Spiegel haben. Bei Frauen beträgt der Prozentsatz sogar 95%. Das Cholesterin ist dagegen nur in 50%, also der Hälfte erhöht. Nach *Jones* (45) soll eine Relation bestehen zwischen der Höhe des $S_{\text{f}20}$ -Spiegels und der Schwere des Krankheitsbildes. Einschränkung des Fettes und des Cholesterins soll den $S_{\text{f}20}$ -Spiegel allmählich senken, somit die Prognose für die Coronarsklerose des Patienten verbessern. — Ein erhöhter $S_{\text{f}20}$ -Spiegel wird auch bei alten Leuten gefunden, die keine manifeste Arteriosklerose haben, bei denen aber letztere autoptisch nachgewiesen werden kann (*Gofmann*), ferner bei Diabetes, nephrotischem Syndrom und der Hypertonie.

Bei Beibehalten der Ernährungsgewohnheiten ist der $S_{\text{f}20}$ -Spiegel außerordentlich konstant und keineswegs von den Mahlzeiten abhängig. Durch die Mahlzeiten werden die Lipoproteine von der Größenordnung $S_{\text{f}30}$ —80 vermehrt.

Fassen wir zusammen, so ergibt sich folgende Situation:

1. *Das Rauchen hat eine verlangsamende Wirkung auf die Resorption des Fettes im Darm. Dies hat eine Erhöhung der Lipoproteine (Chylomicron) im Serum zur Folge.*

2. *Die Coronarsklerose ist fast immer mit einer Erhöhung der Lipoproteine im Serum (Chylomicron) verbunden.*

Man fragt sich, ob die fast durchwegs gefundene Erhöhung des $S_{\text{f}20}$ -Spiegels im Serum bei der Coronarsklerose für dieselbe verantwortlich ist oder nur einen belanglosen Befund darstellt. Es drängt sich ferner die Frage auf, ob das Rauchen und vor allem das gewohnheitsmäßige und exzessive Rauchen, das eine protrahierte Erhöhung der Lipoproteine im Serum zur Folge haben muß, auf diesem Weg zur Coronarsklerose führt. Eine solche Annahme scheint naheliegend und verlockend. Sie ist aber erst gerechtfertigt, wenn weitere Ergebnisse die wenigen Beobachtungen bestäti-

gen. Zur genauen Abklärung der Frage ist unseres Erachtens unter anderm notwendig zu untersuchen, ob Rauchen bei gewöhnlicher Kost, und nicht nur nach einer Standard-Fettmahlzeit, ebenfalls die beschriebene Zunahme des Chylomicrons verursacht. Noch ungeklärt ist ferner, wie sich die Lipoproteine von der Größenordnung $S_f 30-80$, die nach der Einnahme der Fettmahlzeit erhöht sind, in solche von der Größenordnung $S_f 20$, die bei der Coronarsklerose vermehrt sind, verwandeln.

Zusammenfassung.

1. Die Fragestellung lautet: a) Sind Angina pectoris und Herzinfarkt häufiger bei Rauchern als bei Nichtrauchern? b) Kann das Rauchen zur Angina pectoris und zum Herzinfarkt führen?

Auf die Meinungsverschiedenheiten der Autoren in diesem Fragenkomplex wird aufmerksam gemacht.

2. Es werden einige Daten über die Zusammensetzung und Pharmakologie des Tabaks gegeben.

3. Es wird bei 170 Fällen von Angina pectoris und Herzinfarkt und bei 170 Kontrollfällen eine genaue Rauchanamnese aufgenommen.

4. Die Ergebnisse dieser statistischen Untersuchung sind anschließend aufgezählt. Sie werden größtenteils durch die Berechnung des jeweiligen Verhältnisses von Kranken und Gesunden bei den Rauchern verglichen mit dem bei den Nichtrauchern, welches die relative Erkrankungshäufigkeit ergibt, erhalten und dadurch besonders eindrucklich gestaltet. a) Das Rauchen ist bei den Angina pectoris- und Herzinfarkt-Patienten häufiger als bei der Kontrolle. b) Die Raucher sind mindestens doppelt so häufig an einer Angina pectoris oder einem Herzinfarkt erkrankt wie die Nichtraucher. c) Das Auftreten der Coronarsklerose ist um so gehäuft, je größer der Tabakkonsum ist. d) Mit sinkendem Alter steigt bei den Rauchern die Anzahl Kranke, bei den Nichtrauchern sinkt sie entsprechend dem Alter. e) Ein Angina pectoris- bzw. Herzinfarkt-Patient befindet sich um so eher unter den Rauchern, je jünger er ist. f) Das vermehrte Auftreten der Angina pectoris und des Herzinfarkts bei den Rauchern geht vor allem zu Lasten der jüngern Altersklassen. g) Bei den Nichtrauchern liegen in drei Viertel der Fälle andere Ursachen vor, welche die Coronarsklerose erklären. h) Für die Raucher können in der Mehrzahl der

Fälle außer dem Rauchen keine Ursachen für die Coronarsklerose angeführt werden.

5. Es werden Erklärungsmöglichkeiten für die statistisch ermittelten Resultate diskutiert. Es wird kurz auf die unmittelbaren und mittelbaren Kreislaufwirkungen des Rauchens, insbesondere im Zusammenhang mit dem Lipoproteinstoffwechsel, eingegangen.

Summary.

In 170 patients with angina pectoris and myocardial infarction, and an equal number of controls of the same age group without any evidence of cardiovascular disease a detailed history of smoking was taken. It was found that the incidence of smoking was considerably greater in the first than in the second group. In smokers, the incidence of angina pectoris or myocardial infarction was at least twice that in non-smokers, and was the greater the heavier the smoker. In the majority of smokers, smoking could be considered the sole cause of coronary sclerosis, whereas in about 75 per cent of non-smokers other aetiological factors could be established. The results, which were evaluated statistically, are discussed.

Résumé.

Enquête anamnestique détaillée touchant l'usage du tabac chez 170 sujets atteints d'angor pectoris ou d'infarctus du myocarde, en opposition à 170 sujets du même âge ayant un cœur sain. Les données statistiques montrent que dans le premier groupe les fumeurs sont beaucoup plus nombreux que les non-fumeurs. Dans l'angor ou l'infarctus myocardique, le fumeur est au moins deux fois plus fréquent que le non-fumeur, et ceci en proportion de la quantité de tabac utilisée. Chez le fumeur, dans la majorité des cas l'usage du tabac est le seul facteur étiologique pour la sclérose coronaire, alors que chez le non-fumeur il existe d'autres facteurs étiologiques décelables dans les trois-quarts des cas.

Literatur.

1. Hueper, W. C.: Arch. Path. 35, 847, 1943. — 2. Pawinski, J.: Z. klin. Med. 80, 284, 1914. — 3. Denecke, Th.: Z. ärztl. Fortbild. 33, 572, 1936. — 4. Strauß, L. H.: Z. Erg. inn. Med. 52, 375, 1938. — 5. Lickint, F.: «Tabak und Organismus». Hippokrates Verl., Stuttgart 1939. — 6. Buinewitsch, K.: Wien. klin. Wschr. 53, 2, 851, 1940. — 7. Weicker, B.: Dtsch. Arch. klin. Med. 185, 393, 1940. — 8. Pearl,

- R.: Science 87, 216, 1938. — 9. Gallavardin, L.: Presse méd. I, 1924. — 10. Romberg, E.: Münch. med. Wschr. I, 1055, 1925. — 11. Moschcowitz, Eli: J. Amer. med. Ass. 90, 733, 1928. — 12. Edens, E.: Deutsch. Kongr. inn. Med. 262, 1931. — 13. Sulzberger, M. B.: J. Amer. med. Ass. 102, 11, 1934. — 14. Schmidt, R.: Med. Klin. 34, 665, 1938. — 15. Thienes, C. H., and E. M. Butt: Amer. J. med. Sci. 195, No. 5, 522, 1938. — 16. Dietrich, S., und G. Schimert: Kongr. inn. Med. 51, 598, 1939. — 17. English, J. P., F. A. Willius, and J. Berkson: J. Amer. med. Ass. 115, 2, 1327, 1940. — 18. Laubry, Ch., et P. Soulié: «Les maladies des coronaires», Paris 1943. — 19. Levy, R. L.: J. Amer. med. Ass. 135, 417, 1947. — 20. Bertil v. Ahn: Nord. Med. 39, 1555, 1948. — 21. Lauda, E.: «Lehrbuch für innere Medizin». Springer Verl. Wien 1951. — 22. Roth, Grace M., Ph. D.: «Tobacco and the cardiovascular system». Springfield, Illinois, USA. 1951. — 23. Henderson, C. B.: Brit. Heart J. XV, 278, 1953. — 24. Johnson, W. M.: J. Amer. med. Ass. 93, 665, 1929. — 25. White, P. D., and Trimble Sharber: J. Amer. med. Ass. 102, 655, 1934. — 26. Möller, Knud O.: «Rauschgifte und Genußmittel». Benno Schwabe, Basel 1945. — 27. Scherf, D., und J. L. Boyd: «Herzkrankheiten und Gefäßerkrankungen». Springer, Wien 1951. — 28. Roedig, E.: Z. klin. Med. 142, 83, 1943. — 29. Ross, Phil. H., and Andrew C. Ivy: Quart. Bull. Northwest. Univ. Med. School 20, Nr. 4, 424, 1946. — 30. Wright, I. S., and Dean Moffat: J. Amer. med. Ass. 103, 318, 1934. — 31. Segal, Harry L.: Amer. J. med. Sci. 196, 851, 1938. — 32. Lampson, R. S.: J. Amer. med. Ass. 104, 1963, 1935. — 33. Herrel und Cusick: siehe 29. Phil. H. Ross and Andrew C. Ivy. — 34. Franke F. E., and A. B. Hertzmann: Amer. J. Physiol. 129, 357, 1940. — 35. Mulinos, M. G., and J. Shulman: Amer. J. med. Sci. 199, 708, 1940. — 36. Eyband, M.: «Nikotinempfindlichkeit und veg. Tonuslage», Diss. Med. Klinik, Basel 1948. — 37. Steinmann, B., und H. Voegeli: Dtsch. Arch. klin. Med. 189, 303, 1942. — 38. Fabre, H., et Y. Linquette: Arch. Mal. cœur, N° 10, 898, 1953. — 39. Graybiel, A., R. S. Starr, and P. White: Amer. Heart. J. 15, 89, 1938. — 40. Wilson, F. N., and F. D. Johnston: Trans. Ass. Amer. Physicians 54, 210, 1939. — 41. Boyle, M., R. Wégria, R. T. Cathcart, J. Nickerson, and R. L. Levy: Amer. Heart J. 34, 65, 1937. — 42. Marder, L., G. H. Becker, Ph. D. Maizel, and H. Necheles: Gastroenterology 20, 43, 1952. — 43. Becker, G. H., J. Meyer, and H. Necheles: Gastroenterology 14, 80, 1950. — 44. Gofmann, J. W., H. B. Jones, F. T. Lindgren, T. P. Lyon, H. A. Elliott, and Beverly Strisower: Circulation II, 161, 1950. — 45. Jones, H. B., H. Gofmann, and J. Lindgren: Amer. J. Med. 11, 358, 1951.

Adresse des Autors: Dr. G. Keiser, Pathologisches Institut des Kantons-
spitals St. Gallen (Schweiz).

Curriculum vitae.

Am 17. Juni 1927 wurde ich in Zug geboren. Nach 6 Jahren Primarschule besuchte ich das Gymnasium der Kantonsschule Zug, wo ich im Sommer 1946 mit der Eidgenössischen Maturität abschloß. Zum Studium der Medizin immatrikulierte ich mich an der Universität von Fribourg (5 Semester), wo ich die zwei propädeutischen Examina bestand, Montpellier (1 Semester) und Zürich (6 Semester). Dasselbst bestand ich im Herbst 1952 das Eidgenössische Staatsexamen. Nach ungefähr einem halben Jahr Militärdienst war ich alsdann mit Unterbrüchen am Pathologischen Institut des Kantonsspitals St. Gallen tätig.

